

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

845^{N°}

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Dara AZIZI

Né le 30 Octobre 1935, à Ghazvin (Iran)

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 1961

A PROPOS DE CINQ CAS D'ŒDEMES

•

TRAITEMENT PAR LES SPIROLACTONES

Président : M. MOUQUIN, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : AZIZI

Prénom : DARA

Date de soutenance : 28 juin 1961

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

AZIZI (DARA) — A propos de 5 cas d'œdèmes. Traitement par les spirolactones. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1961, in-8°, 63 p., 13 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1961, N°).

AZIZI (DARA) — A propos de 5 cas d'œdèmes. Traitement par les spirolactones. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1961, in-8°, 63 p., 13 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1961, N°).

AZIZI (DARA) — A propos de 5 cas d'œdèmes. Traitement par les spirolactones. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1961, in-8°, 63 p., 13 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1961, N°).

AZIZI (DARA) — A propos de 5 cas d'œdèmes. Traitement par les spirolactones. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1961, in-8°, 63 p., 13 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1961, N°).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553817_0038

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Dara AZIZI

Né le 30 Octobre 1935, à Ghazvin (Iran)

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 1961

A PROPOS DE CINQ CAS D'ŒDEMES

•

TRAITEMENT PAR LES SPIROLACTONES

Président : M. MOUQUIN, Professeur



IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1961

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN : Léon BINET, *Membre de l'Institut*

1^{er} ASSESSEUR : Jean VERNE — 2^e ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale . .	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales :	
<i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) — <i>Cochin</i> : LÉGER (L.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.)	
— <i>Pitié</i> : CORDIER (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) — <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.)	
— <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurg. orthopédique et réparat. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales :	
<i>Boucicaut</i> : LENÈGRE (J.) — <i>Broussais</i> : SOULIÉ (P.) — <i>Cochin</i> : JUSTIN-BESANÇON (L.) ;	
BROUET (G.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIÉTY (M.) — <i>Lariboisière</i> : SÈZE (S. DE) — <i>Pitié</i> :	
DREYFUS (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : KOURILSKY (R.).	
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. DE)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales :	
<i>Baudelocque</i> : LACOMME (M.) — <i>Foch</i> (Suresnes) : MERGER (R.).	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Médecine	BOUR (H.), LHERMITTE (F.), PEQUIGNOT (H.)
--------------------	--

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :

MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.);
GILLOT (C.); OLIVIER (G.).

Anatomie pathologique :

Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.), *pr. s. ch.*; MM. ABELANET (R.); BUSSE (F.); CHOMETTE (G.); GOLIYGOU (Ch.), *m. conf.*; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.); PAILLAS (J.).

Anesthésiologie :

MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).

Bactériologie :

MM. BARBIER (P.); CHRISTOL (D.);
LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

Biochimie médicale :

MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.*; BOURILLON (R.); CARTIER (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); KRUH (J.); JÉRÔME (H.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports :

M. PLAS (F.).

Carcinologie :

MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.);
MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

Dermato-Syphiligraphie :

MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.).

Electro-Radiologie :

M. LEDOUX-LEBARD (G.).

Hématologie :

MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie :

MM. COIJARD (R.), *pr. s. ch.*;
MAROIS (M.); RACADOT (J.).

Hydrologie :

MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène :

MM. BOYER (J.), *pr. s. ch.*; BLANCHER (G.); Mlle CORRE-HURST (L.);
M. SAPIN-JALOUSTRE (H.).

Maladies infectieuses :

MM. BASTIN (R.); DUPONT (V.).

Médecine légale :

MM. DEROBERT (L.), *pr. s. ch.*;
FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).

Médecine du travail :

M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie :

M. PERTUISET (B.).

Obstétrique :

MM. GRANJON (A.); HERVET (E.);
LE LORIER (G.); LÉVY (J.); MORIN (P.); MUSSET (R.); ROBÉY (M.);
SENÈZE (J.); SUREAU (C.); THOYER-ROZAT (J.).

Ophthalmologie :

MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.);
SARAUX (H.).

Orthopédie :

MM. JUDET (R.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).

Oto-rhino-laryngologie :

MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.).

Parasitologie :

MM. GOLVAN (Y.); LAPIERRE (J.).

Pathologie chirurgicale :

MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.);
CAUCHOIX (J.); CERBONNET (G.);
CHATELIN (C.-L.); DUBOST (Ch.);
DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.);
GARBAY (M.); GARNIER (H.);
GAUDART d'ALLAINES (Cl. de); GERMAIN (A.);
LATASTE (J.); LÉVÊQUE (B.);
LOYGUE (J.); MERCADIER (M.); NATALI (J.);
PELLERIN (D.); PERROTIN (J.);
ROBERT (H.); THOMERET (G.).

Pathologie exotique :

M. SCHNEIDER (J.).

Pathologie expérimentale :

MM. BENHAMOU (J.-P.); BERTHAUX (P.);
BOIVIN (P.); CROSNIER (J.);
HARTMANN (L.); LÉPER (J.); MAURICE (J.);
MIKOL (Cl.); RICHET (G.).

Pathologie médicale :

MM. AUSSANNAIRE (M.); BOUVIER (J.);
BOUVRAIN (Y.); BRICAIRE (H.);
BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.);
CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.);
COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURRY (C.);
ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.);
FRITEL (D.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.);
HOUSSET (E.); LAROCHE (Cl.);
LESOBRE (R.); MACREZ (C.);
MOREAU (L.); NICK (J.); ROYER (P.);
TOURNEUR (R.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture :

MM. JOSEPH (R.); LAFOURCADE (J.);
LEPERCQ (G.); MANDE (R.); MOZZICONACCI (P.);
POLONOVSKI (C.); ROSIER (A.);
VIALATTE (J.).

Pharmacologie :

MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie :

MM. BARRES (G.); DEJOURS (P.);
DURAND (J.); GIRARD, *m. conf.*;
HUGELIN (A.); SCHERRER (J.).

Physique médicale :

MM. CHANTEUR (J.); GOUGEROT (L.), *m. conf.*, *pr. s. ch.*; GREMY (F.), *m. conf.*;
MILHAUD (G.); PELLERIN (P.);
ROUCAUROL (J.-Cl.); TUBIANA (M.), *m. conf.*

Pneumo-ptisiologie :
 MM. KREIS (B.); MEYER (A.);
 RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :
 MM. DENIKER (P.); DUCHÉ (D.);
 FLAVIGNY (H.); LAPRESLE (J.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

Stomatologie :
 M. CERNÉA (P.); Mme CHAPUIT (A.),
m. conf. agr.; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :
 MM. CHASSAGNE (P.); LAMOTTE (M.);
 MARCHE (J.).

Urologie :
 MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.);
 QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale :
 MM. ABOULKER (P.); AMELINE (A.),
pr. s. ch.; VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :
 MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.);
 THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :
 MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :
 MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).

Clinique oto-rhino-laryngologique :
 M. MADURO (R.).

Clinique pédiatrique et puériculture :
 M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	M. HAUDUROY (P.), <i>prof. sans chaire</i>
Pathologie chirurgicale	M. RUDLER (J.), <i>prof. sans chaire</i>

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Téhéran

*Qui sut si justement m'intéresser à cette
noble discipline et guider mes premiers pas.*

A MA MÈRE

*Qui avec toute la force de son amour
maternel a su si bien m'entourer de l'indis-
pensable appui moral.*

*En témoignage de mon amour filial et
pour tous les sacrifices que vous avez fait
pour moi.*

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS DE FRANCE
ET DE MON PAYS : L'IRAN

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOUQUIN

Professeur de Clinique de Cardiologie
à l'Hôpital Broussais
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu nous faire le très grand
honneur d'accepter la présidence de cette
thèse.*

*Nous l'en remercions bien respectueuse-
ment.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR MORIN

*Dont les conseils éclairés et son appui
sans réserve à ce travail ont été du plus
grand profit.*

*Nous lui exprimons toute notre profonde
reconnaissance et admiration.*

EN SOUVENIR D'UN GRAND NOM

LE PROFESSEUR CHARLES OBERLING

Doyen Honoraire de la Faculté de Médecine de Téhéran

A qui je dois beaucoup.

A NOS MAITRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR HAMBURGER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CROSNIER

A NOS JUGES
ET A TOUS NOS MAITRES

A MONSIEUR MARQUET

Directeur du Centre Hospitalier de Brive

*Qui, par son aimable compréhension,
nous a permis de réaliser pleinement ce
travail.*

*A tous ceux et celles qui dont les divers
Services ont efficacement collaboré à cette
thèse en vue d'une meilleure exécution.*

PLAN

Nous diviserons ce travail en quatre parties détaillées de la façon suivante :

Chapitre I — INTRODUCTION

Chapitre II — RAPPEL SUCCINCT

— *Notions physio-pathologiques*

— *Conceptions générales sur les œdèmes*

— *Classifications chimiques et physiologiques des diurétiques*

Chapitre III — PRÉSENTATION DES OBSERVATIONS

Chapitre IV — DISCUSSION

CONCLUSION ET BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

L'utilisation de plus en plus nombreuse de diurétiques modernes et la découverte de nouveaux produits par les expérimentateurs et chimistes indiquent bien l'intérêt et la vogue actuelle de ces produits.

Les diurétiques mercuriels à la disposition des cliniciens, jusqu'à ces dernières années, étaient en fait peu satisfaisants. C'est pourquoi chimistes et expérimentateurs se sont intéressés à une autre famille qui s'est révélée pleine d'avenir : les diurétiques sulfamidés ; tandis que, parallèlement, les cliniciens constataient et expliquaient l'action des corticoïdes.

Mais néanmoins, assez fréquemment au cours des traitements par ces produits, on assiste à un certain épuisement de leurs effets ; des recherches alors entreprises ont pu mettre en évidence une augmentation du taux d'aldostérone sanguine et urinaire, cause de la persistance de rétention hydro-saline excessive.

On connaît bien, depuis les travaux de LUETSCHER, NEHER et WETTSTEIN (en 1954) et de façon précise le rôle de l'aldostérone (découverte un an plus tôt) dans la production des œdèmes. Ce qui implique que l'introduction des spiro lactones en thérapeutique donne un grand espoir et suscite un aussi grand intérêt dans la lutte contre les œdèmes rebelles.

Nombreux sont ceux qui se sont penchés sur ce problème. Ainsi un grand nombre de travaux en ont découlé : pour ne citer que les noms de EDMOND, LIDDLE, MULLER, BUOTTER, THOM, FARREL, à l'étranger ; VÉSIN, CATTAN, KELLER, à Paris ; GIRAUD, SAFFREN, GIRARD, E. MARTIN, à Lyon.

Nous nous sommes proposés ici d'étudier, dans un nombre obligatoirement limité, l'action des spiro lactones dans les cas :

- 1) D'œdèmes avec ascite
- 2) De cirrhoses éthyliques de type atrophique (LAENNEC)
- 3) D'insuffisance cardiaque globale

Les malades des Services de Médecine Générale du Centre Hospitalier de Brive étant peu nombreux, ceci explique le nombre restreint de cas étudiés :

- 4 cirrhoses alcooliques ;
- et 1 insuffisance cardiaque.

Nous nous sommes efforcés de nous entourer du maximum de précautions. C'est ainsi que, sauf nécessité, nous n'avons utilisé les spirolactones que de façon isolée, pour éviter toute interférence médicamenteuse sur la fonte des œdèmes que nous nous étions proposés de réaliser.

Le schéma méthodologique observé a été :

1° RÉGIME STANDARD :

- 2.000 calories ;
- 180 hydrates de carbone ;
- dans la mesure du possible, régime sans sel : 50 mg/j de chlorure de sodium. (Difficulté d'observation surtout chez les sujets asthéniques (par défaut) ou indisciplinés.)

2° BOISSONS MESURÉES

- 700 cm³ par vingt-quatre heures.

3° SUJET AU REPOS ET AU LIT

Nous avons étudié systématiquement :

1) L'ÉQUILIBRE HYDRO-ÉLECTROLYTIQUE

— *Dans le sang :*

- Na — K — Chlorures
- Δ -cryoscopique — Hématocrite
- R.A. — Volémie (volume circulant)

— *Dans les urines :*

- Na — K — Chlorures — Bicarbonate (élimination en vingt-quatre heures)
- pH — Volume urinaire en vingt-quatre heures

— *Ingestat de Na* (en vue d'un bilan sodique : régime sans sel)

— *Volume d'ascite* calculé d'après une dilution de 18 mg de P.S.P. dans le liquide d'ascite. Avec étude parallèle de variation du poids du malade.

2) L'ALDOSTÉRONURIE (chaque fois que cela a été possible). Méthode de Beaulieu et Vigan basée sur la chromatographie.

3) ETUDE DU FONCTIONNEMENT RÉNAL (bilan rénal)

- urée sanguine
- sédiments urinaires
- clearance (Van Slyke)

4) ETUDE DU FONCTIONNEMENT HÉPATIQUE

Tests hépatiques :

- protides et rapport
- test au thymol
- taux de cholestérol
- Hanger

Par cette étude, nous nous sommes proposés d'essayer de résoudre et de nous expliquer certains problèmes relatifs à l'utilisation : effet et mécanisme d'action d'éventuelles complications de cette nouvelle médication des œdèmes.

CHAPITRE II

RAPPEL DES NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES ET CONCEPTIONS GÉNÉRALES DES ŒDÈMES

Quelques dates capitales dans l'évolution vers la compréhension des mécanismes intimes de la production des œdèmes doivent être rappelées ici :

- En 1903, WIDAL, par ses mémorables travaux sur l'insuffisance rénale, met en évidence le rôle du chlorure de sodium dans la pathogénie de l'œdème rénal. *Le régime sans sel* ainsi mis en valeur va constituer une arme fondamentale de la thérapeutique anti-œdémateuse.
- En 1944, WARREN et STEAD énoncent : « La production des œdèmes cardiaques n'est pas seulement liée à des facteurs cardiaques ou rénaux ».
- En 1950, DEMING et LUETSCHER : « Les malades œdémateux excrètent dans leurs urines des quantités très importantes d'un stéroïde favorisant la rétention sodique ».
- En 1952, ce stéroïde est isolé et purifié (GROUDY, SIMPSON, MATTOX, MASSON, ALBERT).
- En 1953, *l'aldostérone est identifiée*.

De même, pendant ce temps, des progrès immenses sont accomplis parallèlement, sur différents plans, permettant la compréhension, en particulier, du rôle des protéines sanguines (pression oncotique), du rôle de la perméabilité capillaire et la fonction de filtration - concentration - sécrétion rénale.

Constitution de la masse hydrique

COMPARTIMENTS

La répartition des liquides de l'organisme est théoriquement divisée :

- *en secteur intra-cellulaire* : 40 à 45 % de l'eau corporelle (équivalent à 32 l environ chez le sujet de 70 kg) ;
- *en secteur extra-cellulaire*, subdivisé lui-même en *liquide interstitiel* (ou extra-vasculaire), de 10,5 litres, 16 % du poids du corps ;
- *en liquide circulant* (ou intra-vasculaire), de 5,500 litres, dont 3,5 litres de plasma (5 % du poids du corps), donc un total de 20 % de l'eau corporelle.

Le reste faisant intimement partie de la constitution chimique des molécules de notre organisme, donc inamovible.

Le travail de l'eau dans l'organisme est très important, des échanges entre secteur intra-cellulaire et extra-cellulaire sont contenus dans les deux sens. Un circuit quasiment fermé est établi par le tube digestif :

- la salive : 1,500 litre ;
- le suc gastrique : environ 2,5 litres/24 heures ;
- le suc pancréatique + bile : 1,500 litre ;
- le suc intestinal : 3 litres/24 heures ;

sont résorbés en majeure partie par le tube digestif distal (côlon).

Vu dans son ensemble, l'organisme établit les échanges suivants avec l'extérieur :

Les entrées :

- 1,700 litre (liquide des aliments et boissons).

Les sorties :

- environ : 100 cm³ par les fèces ; 1 litre par les urines ; 600 cm³ par perspiration pulmonaire et transpiration cutanée.

Dans le fonctionnement de ce « mécanisme d'horlogerie », un très grand nombre de facteurs interviennent.

Nous n'allons pas les considérer tous ici, seul le cas pathologique d'une perturbation de l'équilibre hydrique entre le liquide circulant (sang) et les liquides interstitiels sera envisagé.

Pour cela, éliminons le secteur intra-cellulaire pour nous pencher sur le secteur extra-cellulaire.

La teneur en électrolytes du liquide circulant et du liquide interstitiel est identique :

— Na : 135 mEq

— K : 5 mEq

— Cl : 103 mEq

Mais leur teneur en protéines diffère beaucoup, ce qui entraîne une différence de pression notable (sur le plan oncotique) permettant de retenir ainsi l'eau et l'empêchant de fuir vers les espaces interstitiels.

Facteurs endocriniens de l'excrétion rénale

La régulation hormonale de l'équilibre hydro-électrolytique va nous retenir davantage, car c'est indirectement le principal objet de notre étude.

a) SUR L'HORMONE ANTI-DIURETIQUE

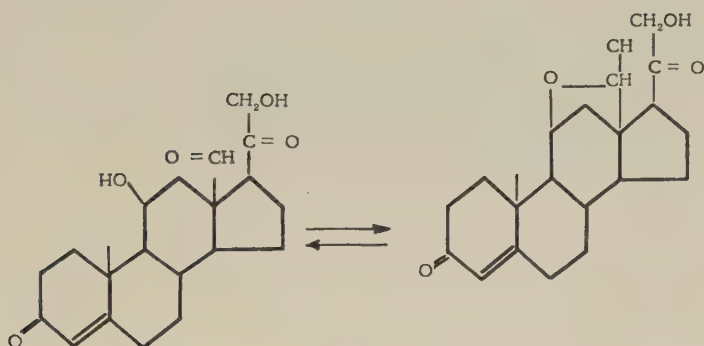
† Sécrétée par l'axe post-hypophyso-diencephalique, on ne sait relativement que peu de choses. C'est une hormone protéique dont le rôle est facilement mis en évidence par différentes expériences. L'on n'en connaît pas l'antagoniste ; elle joue un rôle très important dans la réabsorption de l'eau au niveau du tubule distal du néphron (cela semble-t-il indépendamment de celle du chlore et du sodium).

Dans le domaine pathologique, l'on connaît bien le « diabète insipide » occasionné par l'atteinte de la sécrétion de cette hormone.

b) ALDOSTERONE

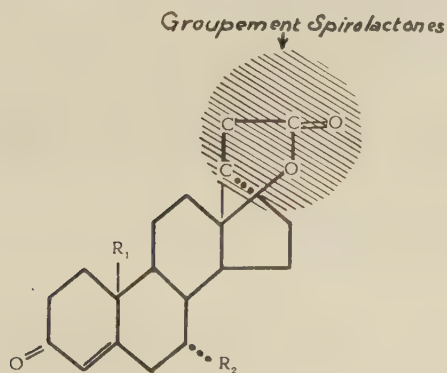
Dans le concert des effets hydro-électrolytiques de différents produits endogènes, un rôle extrêmement important est joué par les produits dits « minéralo-corticoïdes », dont le plus puissant est la *18-oxo-corticostérone*, dite *aldostérone*.

1° Sa formule est intéressante à considérer, car elle va nous permettre d'essayer d'expliquer le rôle antagoniste possible joué par les spirolactones.

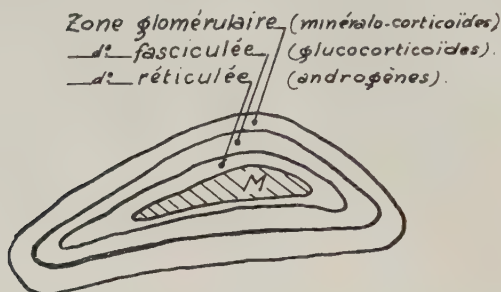


Structures chimiques de l'aldostérone.

En effet, l'analogie de structure entre l'aldostérone et la spirolactone (aldactone) est grande, ce qui explique que ce dernier puisse intervenir au niveau des récepteurs sensibles à l'aldostérone par le mécanisme d' « antagonisme compétitif ».



2° Elle est sécrétée par la zone glomérulaire du cortex surrénal.



« Anatomie et physiologie du cortex surrénalien »

3° L'aldostérone proviendrait de l'oxydation en fonction aldéhyde du méthyl angulaire fixe en C18 de la corticostérone. Cette oxydation se ferait grâce à un système enzymatique propre contenu dans le cortex surrénal.

4° Son action : sa puissante action hydro-électrolytique (qui dépasse vingt-cinq fois celle de la D.O.C.A.) peut se résumer par son action sur la portion distale du tube urinaire :

- favorisant l'excrétion de K^+ et PO_4H^- ;
- et la réabsorption de Na^+ et Cl et H_2O ;

mais la réabsorption du Na constitue l'élément principal de cette action. L'aldostérone se place dans le spectre des stéroïdes du cortex surrénalien : à une des extrémités où l'action minéralotrope est dominante.

L'aldostérone exerce également son action au niveau des glandes salivaires et sudoripares ; en fait, elle doit se faire sur toutes les membranes cellulaires.

La régulation de sécrétion de l'aldostérone

Il reste encore beaucoup d'inconnues dans ce domaine.

a) LES STIMULI

Les stimuli, qui provoquent l'augmentation de la sécrétion de l'aldostérone, sont nombreux.

- Facteurs humoraux : déplétion sodique, surcharge potassique, diminution de la volémie.
- Tous genres de « stress », en particulier émotif.

b) LES RECEPTEURS

Sensibles à toute modification de l'homostase ; ils siègeraient :

- dans les artères carotides (BURTTER, 1959);
- dans l'oreillette droite (ANDERSON).

c) LE CHEMINEMENT

Le cheminement de ces impressions à l'épiphyse serait nerveux.

d) L'EPIPHYSE ET LES NOYAUX GRIS CENTRAUX
(DIENCEPHALIQUES)

Ils joueraient, en effet, un rôle de première importance, d'après les travaux de GORDON, FARRELL, GÉRAUD, STACKENTO.

Deux substances seraient à considérer :

- une fraction adréno-glomérulo-trophique qui est extraite de l'épiphyse (analogue à la cortrophine pituitaire ; elle stimulerait la sécrétion d'aldostérone ;
- une autre substance lipotrope épiphysaire aurait par contre une action inhibitrice (FARRELL) sur les surrénales.

Pour se résumer, une hyperaldostéronémie physiologique peut s'installer à la suite de toute perturbation allant dans le sens d'une diminution de la volémie par le jeu des récepteurs sensibles, de cheminement nerveux des impressions et par la commande hormonale diencéphalo-épiphysaire.

Méthodes actuelles de détection et de dosage de l'aldostérone

I. — MÉTHODES ISOTOPIQUES

A l'aide d'aldostérone marquée au C_4 ou H_3 (tritium), elles permettent de doser avec grande précision le taux de sécrétion de l'aldostérone par la surrénale.

II. — MÉTHODES PHYSICO-CHIMIQUES

Elles sont basées sur les propriétés chromatographiques de l'hormone et certaines caractéristiques chimiques. Méthodes délicates, minutieuses qui sont actuellement appliquées par certains laboratoires hautement spécialisés (type méthode de Beaulieu et Vigan).

Qu'est-ce qu'un œdème ?

Rappelons-en la définition : c'est un accroissement des liquides extra-cellulaires essentiellement au niveau des espaces interstitiels et des séreuses : péritoine, plèvre, péricarde, etc. Le liquide en surplus est, comme les liquides interstitiels, pauvre en protéine et fibrine, et c'est une de ses caractéristiques les plus marquantes.

MÉCANISME DE LEUR PRODUCTION ÉTIOLOGIE

Selon l'étiologie de l'affection en cours, des facteurs physio-pathogéniques semblent vouloir expliquer tout le mécanisme.

a) DANS L'ŒDEME CARDIAQUE

La baisse de l'énergie des contractions myocardiques entraîne une hyperpression veineuse. Le ralentissement circulatoire au niveau des reins entrave le fonctionnement rénal, d'où rétention hydro-sodique qui entraîne une surcharge circulatoire et œdème.

La relance du moteur cardiaque à sa puissance initiale par les tonicardiaques peut ramener tout dans l'ordre, asséchant les œdèmes. Mais lorsque le myocarde répond mal à ce traitement et si la rétention hydro-chloruro-sodique persiste, cette rétention entraînant une surcharge circulatoire est-elle alors simplement effet ou cause de l'*entretien* de cette insuffisance cardiaque ?

b) DANS L'ŒDEME RENAL

La perturbation des fonctions rénales se caractérise par diminution du filtrat glomérulaire et réabsorption sodique accrue. Une fuite mas-

sive du capital albuminique entraînant une diminution de la pression oncotique des protéines avec sa conséquence : fuite des liquides vers les espaces interstitiels et formation d'œdème.

Mais par des études poussées, récemment il a été démontré que dans certains cas de néphrose la filtration glomérulaire pouvait être normale, ce qui fait envisager la réabsorption accrue hydro-chloruro-sodique par le tubule distal, expliquant l'oligurie et son corollaire : la rétention liquidienne générale.

Pourquoi cette réabsorption chloruro-sodique est-elle aussi élevée ?

c) L'ŒDEME HEPATIQUE

Dans l'explication de son mécanisme, on invoque l'insuffisance de la cellule hépatique qui entraîne une perturbation du métabolisme protidique, c'est-à-dire une hypoprotidémie portant sur les albumines, d'où baisse du pouvoir oncotique (et l'augmentation des γ -globulines ne compense en rien ce déficit, car la pression oncotique relève surtout du sérum-albumine : 1 g d'albumine exerce une pression oncotique de 7,50 cm³ d'eau et non de γ -globuline dont 1 g ne fait monter la pression que de 1 cm³ d'eau); or, c'est précisément le sérum-albumine qui est particulièrement baissé dans l'insuffisance hépatique. A l'hypoprotidémie s'ajoute une hyperpression veineuse mécanique dans le territoire porte et une perméabilité capillaire accrue. Mais ici encore, le rôle du rein n'est pas négligeable, la rétention du ClNa, en particulier par accroissement de la réabsorption tubulaire, est encore présente.

L'HYPERALDOSTERONISME DES SUJETS ŒDEMATEUX

Il est frappant de constater que dans les trois cas précités, l'explication classique du mécanisme des œdèmes ne pouvait satisfaire amplement et surtout expliquer cette tendance commune à l'accroissement par les tubules rénaux de la réabsorption hydro-sodique et ensuite *la disparition quasi totale du sodium excrété par les émonctoires*. L'explication doit être recherchée dans l'hyperaldostéronisme des sujets œdémateux. En effet, le « sodium retaining factor », découvert par LUETSCHER à la suite de ses propres constatations, n'était que l'aldostérone connue depuis 1953.

Cet aldostérone augmentait de façon pathologique dans divers états, mais comme nous l'avons expliqué dans le mécanisme de régulation de la volémie, ce serait un hyperaldostéronisme physiologique et non pathologique par la stimulation des récepteurs sensibles carotidiens (BARTTER, 1959).

Une des dernières et récentes classifications des œdèmes vient d'être proposée par VÉSIN :

« 1° Les œdèmes normaux aldostéroniques au cours desquels le taux d'aldostérone sanguin est aux alentours de la normale.

« 2° Et les œdèmes hyperaldostéroniques. Ces derniers sont plus fréquents que les premiers et se rencontrent de façon quasi constante dans les œdèmes cirrhotiques, rénaux et cardiaques droits essentiellement (alors que les cardiopathies gauches seraient de préférence normo-aldostéroniques). »

De même, le Docteur VÉSIN propose de distinguer les facteurs de création aux facteurs d'entretien d'œdèmes.

1° *Parmi les facteurs de création :*

- les surcharges circulatoires veineuses de retour ;
- l'hypoprotéïnémie des cirrhoses ;
- l'hypoprotéïnémie des rénaux.

2° *Les facteurs d'entretien* de l'œdème, au premier rang desquels il faut placer l'hypersécrétion d'aldostérone.

Ces derniers facteurs vont agir dans le sens d'une aggravation sur le facteur de création. Ainsi, l'hypersécrétion d'aldostérone entraîne une rétention hydro-saline qui entraîne de ce fait une surcharge circulatoire, d'où dilution accrue des protéines et favorisation des productions d'œdèmes.

En résumé, installation d'un « *cycle vicieux* » (dit maladie de l'homœostasie) :

- les facteurs d'entretien (hyperaldostéronémie)
- par aggravation des facteurs de création

De ce fait, si les facteurs de création sont discrets, l'hyperaldostéronémie peut de même rester dans les limites de la normale : un œdème apparaîtrait qui n'aurait aucune tendance évolutive marquée, c'est le cas des « œdèmes normo-aldostéronémiques » de VÉSIN.

Une perturbation quelconque survenant sur cet équilibre précaire peut donc à tout moment faire varier la volémie, d'où hypersécrétion d'aldostérone et mise en route du « *cercle vicieux* » précité. Ainsi, un œdème normo-aldostéronique peut se transformer facilement en un œdème hyperaldostéronique à la suite de l'utilisation d'un modificateur des constantes circulatoires (un diurétique en particulier).

Ce qui explique le passage de l'état sensible à un état rebelle : d'un œdème sous traitement électif par un diurétique sans visée étiopathogénique.

Rappel succinct des différentes classes de diurétiques

I. — DÉFINITION

Sous l'appellation d'agents diurétiques, il faut entendre toutes les substances qui ont la propriété « *d'augmenter l'élimination de l'eau* ».

Généralement, les diurétiques éliminent en même temps les électrolytes Na, K, Cl, mais en proportions variables de l'un ou l'autre de ces produits.

Leur action principale se porte essentiellement sur le rein ou plutôt sur la perméabilité des membranes cellulaires en général (ce que nous avons essayé de vérifier dans notre service par l'injection de B.S.P. dans le liquide d'ascite et l'étude de la disparition de ce produit en fonction du temps avant et après administration du diurétique : ici aldactone).

II. — LES DIFFÉRENTS DIURÉTIQUES

Nous passons rapidement sur les diurétiques tels que :

- composés xanthiques ;
- tonicardiaques ;
- eau ;
- diurétiques osmotiques (mannitol à 10 %) ;
- sels de potassium, sels acidifiants, saccharose, urée, etc. ;

pour nous attarder davantage sur les récents diurétiques. Nous nous bornerons à donner les principales caractéristiques et leurs principaux effets indésirables (complications qu'il ne faut pas sous-estimer pour savoir prévenir ces accidents).

Cette présentation se fera d'une façon très schématique.

a) DIURETIQUES MERCURIELS

— *Caractéristiques* : diurèse chlorurée, puis sodique, précoce, rapide, importante, mais fugace.

— *Principale indication* : œdème cardiaque.

— *Accidents* : intoxication rénale mercurielle — chez les insuffisants rénaux — ou par dose de charge ; intolérance locale selon la voie utilisée ; tendance à l'hypokaliémie.

b) LES DERIVES SULFAMIDES

1. ACÉTAZOLAMIDE

— *Caractéristiques* : c'est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique entraînant une déperdition de Na-K. Urines alcalines. Acidose métabolique sanguine.

— *Principale indication* : cœur pulmonaire chronique.

— *Accidents - Incidents* : acidose métabolique et troubles nerveux secondaires. Baisse rapide de l'efficacité.

2. CHLORTHIAZIDE

— Diurèse surtout chlorée.

— Pas d'acidose.

— *Accidents* : déplétion potassique très importante, surtout chez les cirrhotiques (a bien connaître afin de les prévenir ou de les corriger).

3. HYDROCHLORTHIAZIDE

4. CHLORTHALIDONE

c) LES DERIVES CORTISONIQUES (Δ -CORTISONE)

Indication surtout pour les cirrhoses.

* *

Pour les nouveaux diurétiques, il semble que le problème important est de bien mettre en valeur, comme beaucoup d'auteurs le rapportent avec insistance et à juste titre :

1° la déperdition de potassium ;

2° l'augmentation de l'aldostéronurie ;

3° une tendance thrombophile (MACH et VEYRAT, Genève).

I. — LA DÉPERDITION DE POTASSIUM

Elle est d'autant plus grande et d'autant plus grave qu'il reste une certaine tendance primaire à l'hypokaliémie, en particulier chez les cirrhotiques. Et les malades qui s'alimentent souvent mal ne peuvent alors compenser une déperdition accrue par l'emploi de ces diurétiques.

« Parfois l'excrétion de potassium est plus prononcée quand le diurétique agit peu sur l'élimination du sodium », et il est particulièrement dangereux de répéter l'administration de diurétiques puisqu'on aura « les inconvénients du médicament sans les avantages » (MACH et VEYRAT).

II. — L'AUGMENTATION DE L'ALDOSTÉRONURIE

Inconvénient fréquemment cité par les auteurs.

C'est, comme on l'a vu dans la physio-pathologie de l'œdème, une réaction normale d'homéostasie : réponse à la réduction de la volémie (volume circulatoire) par les diurétiques. Chez de tels malades, l'augmentation de la sécrétion d'aldostérone va aussi aggraver la situation et rendre inefficace l'administration ultérieure du médicament.

Plusieurs procédés médicamenteux ont été préconisés pour combattre un tel phénomène.

a) LA PREDNISONE

En mettant au repos, semble-t-il, le cortex surrénalien.

b) L'AMPHETONE

Elle bloquerait la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien, mais vu sa grande toxicité n'est guère utilisée en clinique.

c) LA S.U.-4885

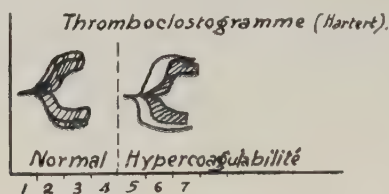
De même propriété, sans la toxicité ; n'est pas encore commercialisée.

d) LES SPIROLACTONES

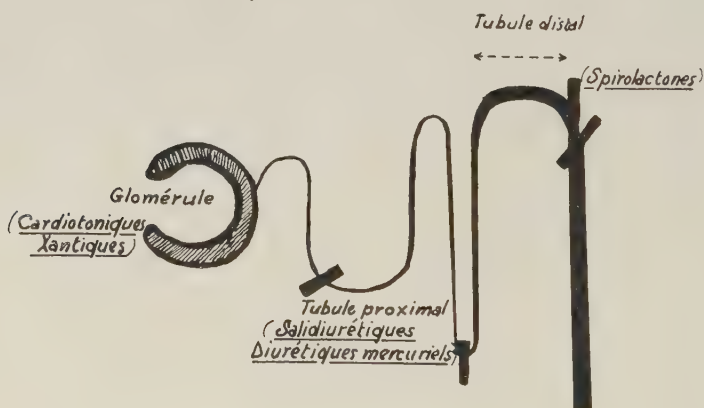
Vont être l'objet de notre étude.

III. — LE THROMBO-ÉLASTOGRAMME

Met en évidence assez souvent, chez les sujets traités par les diurétiques, une tendance thrombophile (MACH et VEYRAT) qui nécessiterait une thérapeutique anti-coagulante.



Pour le lieu d'action des différents diurétiques, l'accord n'est pas fait entièrement entre les différents auteurs. Résumons les lieux d'action par le schéma suivant.



CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Nous allons présenter les observations de nos 5 malades de la manière suivante : les trois succès thérapeutiques en premier, puis les cas discutables et le cas d'échec total en dernier. A la fin de chaque observations, nous essayerons d'analyser les données cliniques et para-cliniques.

Mais nous précisons, à nouveau, qu'excepté un cas (*obs. n° 2*), aucun médicament n'a été donné en même temps.

PREMIERE OBSERVATION

Monsieur M... Antoine, soixante-neuf ans, ouvrier papetier, revient dans le Service pour la quatrième fois, le 19 août 1960, dans un état d'insuffisance hépatique avancée avec ascite abondante entraînant de gros troubles du rythme cardiaque.

C'est un éthylique notoire stabilisé au cours de ses anciens séjours dans l'établissement. La reprise de l'intempérance, aussitôt sorti, entraînait à chaque fois une reprise d'évolutivité de sa cirrhose éthylique nécessitant la réhospitalisation.

Il se présentait avec un état général très altéré : une inappétence et une fatigue profonde ; fortement amaigri, il présentait des signes d'éthylisme marqués : varicosité des pommettes et du nez, tremblement, insomnie avec cauchemars et zoopsie, et des troubles divers.

Ajouter à ce tableau : la cyanose, la dyspnée continue, une intolérance à l'abondance de l'ascite qui distendait l'abdomen déplissait l'ombilic, une circulation collatérale porto-cave, cavo-cave, une dépilation sus-pubienne avec pilosité de type fémininoïde.

Le foie est petit, non ptosé.

L'œdème des membres inférieurs était discret.

Aucun trouble neurologique n'était constaté.

L'oligurie était importante.

Les examens para-cliniques pratiqués alors mettent bien en évidence l'atteinte de la cellule hépatique :

- V.S. : 24 à la première heure ; 52 à la deuxième heure.
- Thymol : 166 divisions Meunier (1 Mac Lagan = 20 Meunier).
- Albumine : 32 g/l.
- Globuline : 38 g/l.
- Total des protéines : 70 g/l.
- Rapport A/G = 0,83.
- Cholestérol : 1,69 g/l.
- Urée : 0,36 g ; culot urinaire : R.A.S.
- Liquide d'ascite : de type transsudat, avec 17 g d'albumine au litre.

Pendant huit mois, un traitement classique à base d'extrait hépatique B1, B 12, peptine de caséine I.M., corticoïde, tonocardiaques avait abouti, sinon à une guérison, mais à une stabilisation avec petite régression même de l'atteinte hépatique telle que le montrait les tests hépatiques fréquemment et régulièrement pratiqués.



Ainsi, le 10 mars 1961 :

- Thymol : 74 divisions Meunier.
- Albumine : 31 g/l.
- Globuline : 32 g/l.
- Rapport : 0,95 (↗).

Le 20 avril 1961, c'est-à-dire huit mois après son hospitalisation, l'on décide de le mettre à l'aldactone (spiro lactone) vu le caractère réfractaire de l'ascite.

Le taux d'aldostérone urinaire était de 0,6 γ .

Le sujet était assez indifférent à son état, particulièrement indiscipliné, le régime sans sel était impossible à lui faire observer.

Le traitement par l'aldactone seul (sans aucun adjuvant), à raison de 4 comprimés par jour, est entrepris le 21 avril. Voici schématiquement nos constatations et remarques.

1. LA DIURÈSE HYDRIQUE

Elle est passée de 550 cm³/j à 750 le lendemain à 900 cm³ le troisième jour, et ainsi s'est poursuivie avec des fluctuations (probablement à mettre sur le compte de l'indiscipline du malade) jusqu'à l'assèchement clinique de son ascite (volume d'ascite : 6 litres le 17 avril 1961, 0 litre le 17 mai 1961).

2. POIDS

Le poids a subi de même une baisse régulière : de 59 kg le 25 avril, il est passé à 57 kg, puis à 55,300 kg le 3 mai 1961.

3. DIURÈSE SODIQUE

L'augmentation de la diurèse sodique est difficilement appréciable vu l'indiscipline du malade à observer son régime sans sel.

4. ELECTROLYTES SANGUINS

Les variations des électrolytes sanguins sont à noter. En voici un tableau récapitulatif (voir page ci-contre).

Ainsi, pour les électrolytes sanguins :

- *Na* est passé de 3,07 g à 2,71 g, mais par la suite a remonté ;
- *le K* est passé de 0,20 g à 0,24 g pour s'y maintenir ;
- *la réserve alcaline* baisse de 52 à 40 ;
- *le Δ -cryoscopique*, en valeur absolue, par contre, a subi une baisse de 0,55 à —0,53 ; surtout coïncideront le chiffre d'urée sanguine : 1 g (1 g d'urée donne —0,03), *D* corrigé : —0,50 équivalent à 270 mes. M. = pression osmotique efficace, donc tendance à l'hypotonie manifeste.

5. VOLUME CIRCULANT

Diminution nette de 20 % : de 6 litres passant à 5 litres.

6. SUR LE PLAN DE L'ÉTAT HÉPATIQUE

a) *Etat inflammatoire* : la V.S. : 38 à la première heure, 72 à la deuxième heure, est passée à 64-88 le 9 mai 1961 et se maintient à 61-84 (17 mai 1961).

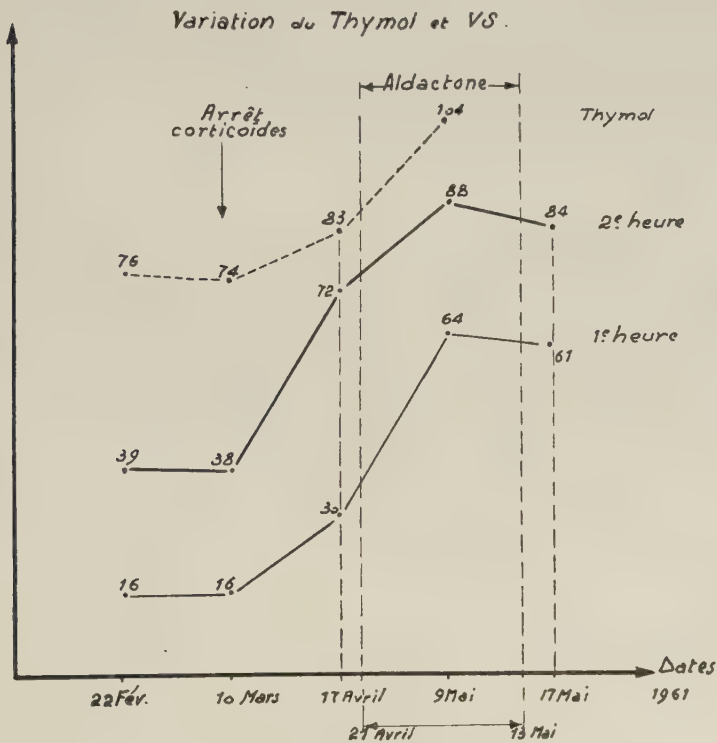
Electrolyte - R.A. - Volémie - Hématocrite

Dates		17-4-61	21-4-61 (aldactone)	28-4-61	5-5-61	17-5-61
SANG						
Na		3,07 g		↘ 2,71 g	3,27 g	↘ 3,06 g
K		0,20		0,18	↗ 0,24	↗ 0,24
Chlorures				6,56	6,55	↘ 6,21
Δ-cryoscopique		-0,55				↘ -0,53
R.A.		52				↘ 40
URINES						
		1 h	24 h	1 h	24 h	24 h
Na		2,41 g	1,20 g	1,78 g	1,19 g	↘ 1,15 g
K		0,16	0,08	0,65	0,45	↗ 0,60
Chlorures		2,65	1,32	2,48	1,73	1,73
Urée		23,68	11,84	17,63	12,34	↗ 13,25
Volume d'ascite		6 litres				
Volémie		6 litres				
Hématocrite		22				
		assèchement				
		↘ 5,100 l				
		35				

Tableau récapitulatif

		Début		Arrêt
17-4-61		9-5-61	12-5-61	17-5-61
Albumine	30,8 g/l	Aldactone	36,8 g/l	40,4 g
Globuline	35,6		46	47,2
Total :	66,4		82	87,6
Rapport A/G	0,86		0,80	0,85
Cholestérol	1,34 g/l		1,41 g/l	
Thymol	83 de V.S.		104	
V.S.	38-72	64-88		61-84

La poussée du départ de V.S., globuline et thymol semble en rapport avec l'arrêt des corticoïdes. En effet, considérons la courbe ci-après.



b) Ailleurs, nous assistons à une amélioration des chiffres de :

- *Albumine* : de 30,8 g (17 avril) à 36,8 g (12 mai) et 40,4 g (17 mai 1961).
- *Cholestérol* : de 1,34 g (17 avril) à 1,41 g (12 mai).

7. SUR LE PLAN RÉNAL

Une aggravation de l'insuffisance rénale qui existait déjà avant le traitement est constatée, ainsi qu'on peut le remarquer sur le tableau ci-dessous :

Etat rénal

<i>Dates</i>	<i>Urée</i>	<i>V. Slyke</i>	<i>Urine</i>			
			<i>Hématies</i>	<i>Pus</i>	<i>Alb.</i>	<i>Sucre</i>
17-4-61	0,30 g					
21-4-61	0,50	55 %	(+)			
(Aldactone)						
28-4-61	0,66		(+)	+	1 g	0
5-5-61	0,54					
10-5-61	1,08					
14-5-61	1,20	31 %		+	0,50 g	0

Cela soulève le problème d'une éventuelle influence de la thérapeutique, mais difficile à démontrer, car :

- phase de sédation : 0,54 g (5 mai 1961);
- par ailleurs, l'albumine urinaire baisse à une valeur de 0,50;
- la présence de pus en petite quantité réfractaire aux antibiotiques.

— Il faut remarquer que le dosage d'aldostérone urinaire n'avait révélé dans ce cas que le chiffre modique de 0,6 g (dans les limites de la normale) et pourtant la sensibilité du sujet à l'aldactone fut manifeste.

— Et qu'après l'arrêt du traitement, le sujet recommence à prendre du poids — en rapport avec une reprise de rétention hydrique excessive.

SECONDE OBSERVATION

Nous allons développer davantage l'observation qui va suivre, car elle nous semble instructive.

Ce malade a été le premier en date à être traité dans le service par l'aldactone, et c'est sur la constatation du résultat encourageant

obtenu que nous fûmes incités à utiliser le produit dans d'autres cas d'œdèmes et de réunir les résultats dans cette thèse.

C'est pourquoi il n'a pas subi la rigueur de la méthodologie imposée aux autres malades, cependant les ingestats et excréstats ont été surveillés : régime et boisson réglementaire.

* *

Monsieur S... Rémy, cinquante-sept ans, cultivateur.

Souffre d'insuffisance hépatique discrète depuis 1956, manifestée par de simples troubles digestifs. Il est soigné chez lui par des lipotropes vitaminés du groupe B, extrait de foie : cure discontinue, semble-t-il.

La poussée ascitique survient en novembre 1960, mais il ne consultera que tardivement et sera hospitalisé le 21 décembre.

Il présentait une anorexie très importante de grande électivité (dégoût de viande et graisse), il était amaigri, asthénique et insomniaque.

De constitution moyenne, relativement de petite taille. Il avait une langue carminée, subictère conjonctival. En dehors de l'ascite de volume très important qui distendait la paroi abdominale, il n'y avait que peu de signes : pas de circulation collatérale, léger œdème pré-malléolaire.

Le foie, de 8 travers de doigt sur la ligne mamelonnaire ; son bord inférieur n'était pas perçu. Des signes d'imprégnation éthylique (tremblement très important les premiers jours, trémulation, varicosité...) et l'aveu d'intempérance ne laissent pas de doute sur l'origine de l'ascite.

Par ailleurs, rien à signaler du côté du poumon, cœur et du côté neurologique.

Les examens para-cliniques, à son entrée le 22 décembre 1960, montrent :

- V.S. : 21-52.
- N.F.S. : R.A.S., légère leucopénie.
- Radio pulmonaire : R.A.S.
- Reins : sédiments : R.A.S. ; sucre : 0 ; albumine : 0.

Bilan hépatique :

- Cholestérol : 1,02 g.
- Test au thymol : 72 divisions (U. Meunier).
- Sérum-albumine : 26 g/l.
- Sérum-globuline : 36 g/l
- Protéines totales : 62 g.
- Rapport A/G : 0,72.
- A l'analyse d'ascite : liquide de transsudat (15 g d'albumine).

Un traitement classique (jusqu'au 12 décembre) est poursuivi avec 4 comprimés de médrol comme corticoïde. Résultat :

- diurèse : volume stationnaire ;
- poids stationnaire (aux alentours de 74 kg).

Cependant, les épreuves hépatiques semblent s'améliorer dans l'ensemble.

- V.S. : 17-35.
- Thymol : 70 divisions M.L.
- Cholestérol : 1,31 g ($\nearrow$).
- Albumine : 28 g/l ($\nearrow$).
- Globuline : 36 g/l.
- Total : 64 g/l.
- Rapport : 0,77 ($\nearrow$).
- Mais l'oligurie persiste et l'ascite ne semble pas varier.

L'adjonction d'un diurétique, type *chlorthalidone*, est décidée.

Une assez forte diurèse s'installe : 1 litre le premier jour, puis 2 litres trois jours de suite ; mais la modification de l'état général, que nous allons détailler ici, nous oblige à la réduire, puis à l'arrêter. En effet, dès le 30 janvier 1961 :

- une apathie, asthénie progressive ;
 - anorexie, sécheresse de la langue et de la cavité buccale ;
- vont progressivement s'installer ;
- ainsi qu'une hyperthermie à 38°5-39°.

Les dosages de potassium sanguin n'avaient rien révélé d'anormal (0,20 g le 5 janvier 1961 en particulier). Mais en présence de ces signes, d'autres dosages d'urgence sont demandés qui révèlent :

- Hypokaliémie à 0,14 g.
- Hyponatrémie à 2,80 g.
- N.F. : 10.000 globules blancs (poly ++).

Malgré l'administration du potassium, le sujet continue à sombrer dans un état semi-comateux. Le taux invraisemblable de 0,09 g de kaliémie est alors constaté ; Na à 2,50 g ; ammoniacque à 0,28 γ (normalement 0,20 à 0,50).

L'arrêt des diurétiques et une administration massive et prolongée de potassium par voie parentérale rétablit assez rapidement l'état du sujet.

Le 6 février 1961, le K était à 0,12 ; le 8 février 61, à 0,17 g, et la N.F.S. : leucocytes à 4.000.

Cet accident montrait la sensibilité particulière du sujet au chlorthalidone et, par ce fait, écartait de son traitement tout diurétique exagérant la fuite potassique.

La diurèse, augmentée pendant la durée du traitement par le chlorthalidone, redescend à 700 cm³ pour s'y fixer aux alentours de 500 à 600 cm³. L'ascite n'a perdu que quelques litres et restera réfractaire aux corticoïdes que l'on utilisera par la suite.

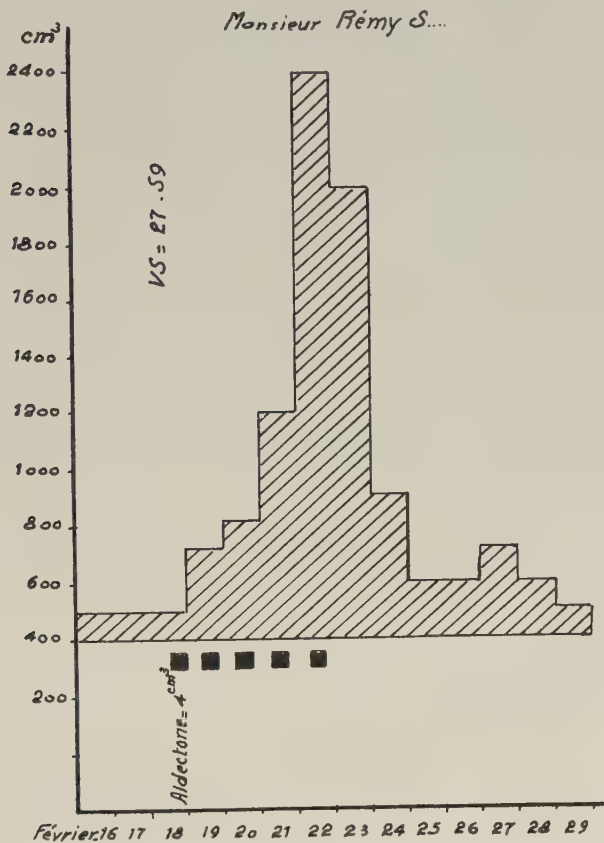
Le dosage de l'aldostérone urinaire (technique de Beaulieu et de Vigan) va montrer alors 19 γ /24 h (N : 1 à 6 γ).

Et l'on décide un traitement d'épreuve par spirolactone à raison de 4 comprimés par jour pendant quatre jours. Voici, schématiquement présentée, leur action sur la diurèse.

L'action est franche et remarquable.

Cependant, le sujet ne recevra aucun comprimé d'aldactone jusqu'au 17 mars 1961. Le traitement classique de cirrhose est poursuivi (comportant un corticoïde).

Vu la persistance de l'ascite d'une part, et l'absence de toute suite de type incidents à la suite de ce traitement d'épreuve par les spirolactones d'autre part, une reprise du traitement est décidée.



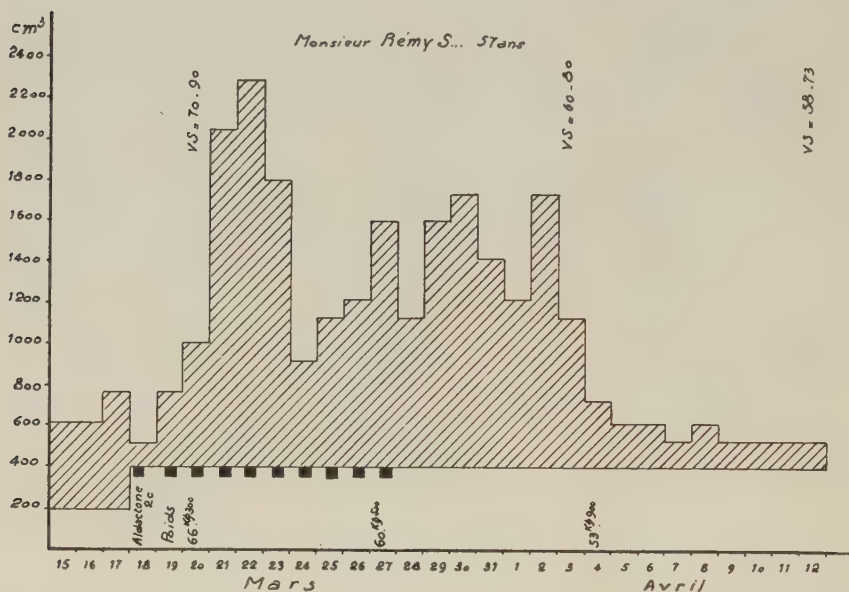
Traitement de fond : 4 comp. de Médiol + Extrait de foie + B 12

Le bilan hépatique à ce stade (avant le traitement) montre :

- Protides totaux : 74,4 g/l.
- Albumine : 28 g/l.
- Globuline : 46 g/l.
- Rapport : 0,60 g.
- Thymol : 154 divisions.
- V.S. à 70 mm (première heure) et 90 mm (deuxième heure).
- Natrémie : 3,20 g.
- Kaliémie : 0,19.

Le traitement commence le 18 mars 1961. Voici la courbe de diurèse à partir de cette date :

Ici, remarquable sensibilité du sujet à la reprise du traitement.



Ainsi : l'adjonction de l'aldactone à la thérapeutique de fonds (alors que rien n'a été modifié par ailleurs) a entraîné les modifications suivantes :

1. DIURÈSE HYDRIQUE

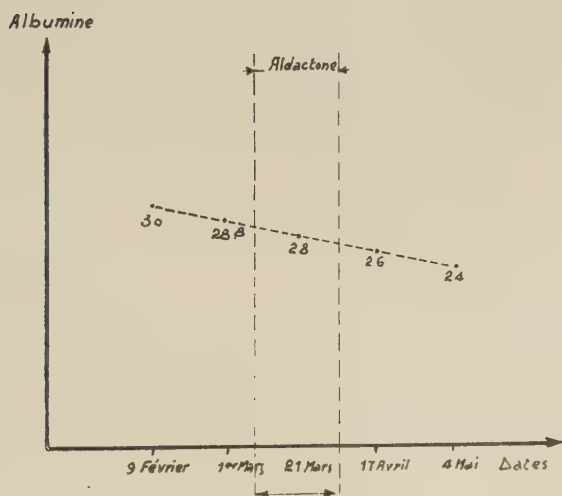
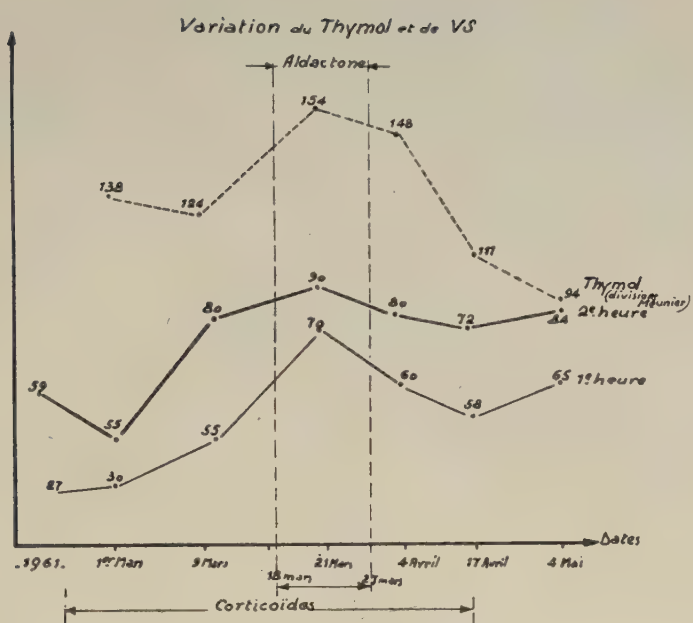
Dès le 20 mars, montée à 890 cm³ (36 heures après le début du traitement), puis à 2,100 l. le quatrième jour et à 2,300 l. le cinquième jour du traitement.

Il faut remarquer un fait d'importance : c'est que l'aldactone arrêté le 27 mars, la diurèse reste élevée jusqu'au 4 avril (quelques jours après l'assèchement qui est cliniquement constaté à partir du 2 avril).

C'est pourquoi, comme insiste VÉSIN il faut toujours dans les cas de grande sensibilité à l'aldactone arrêter ce dernier quelques jours avant l'assèchement clinique pour éviter un éventuel syndrome de déshydratation.

2. POIDS

Le poids a de même suivi cette évolution : de 66,300 kg le 20 mars, il est passé à 53,900 kg le 4 avril (12,400 kg en quatorze jours).



3. SUR LE PLAN HYDRO-ÉLECTROLYTIQUE

a) *K* : la tendance à l'hypokaliémie est efficacement combattue :

— avant : 0,19 g le 21 mars 1961 ;

— après : 0,25 g le 30 mars 1961 (petite hyperkaliémie). (Le sujet ne recevait pas de potassium.)

b) *Na* :

— avant : 3,10 g le 21 mars 1961 ;

— après : 3,07 g le 4 avril 1961 ; légère baisse.

Il faut noter qu'une sensation de bien-être et de satisfaction était accusée par le malade. Effet psychique de l'assèchement ?

4. SUR LE PLAN HÉPATIQUE

— Etat inflammatoire du foie.

— La V.S. semble avoir réagi en infléchissant sa courbe.

— Thymol de même.

L'influence directe de l'aldactone reste à prouver. Voir tableau ci-après.

	9-2-61	18-2-61	1 ^{er} -3-61	9-3-61	21-3-61 (Aldactone)
Albumine	30 g		28,8 g		28 g
Globuline	46 g		44,8 g		46,4 g
Total :	76 g		73,6 g		74,4 g
Rapport	0,65		0,64		0,60
Cholestérol	1,41 g		1,59 g		1,19 g
Thymol *	114	118	138	124	154
V.S.		27-59	30-55	55-80	70-90
					18 mars

* En divisions Meunier

En dehors de la V.S. et du thymol, une certaine baisse progressive de l'albumine était constatée à partir du 9 février 1961. Cette baisse s'est poursuivie régulièrement et la cure par l'aldactone semble n'avoir exercé aucune influence sur cette involution, contrastant avec elle. Le cholestérol est passé de 1,19 g à 1,44 g pendant la prise d'aldactone.

5. SUR LE PLAN RÉNAL

Rien à signaler.

— *En conclusion* : résultat sur la rétention hydro-électrolytique très satisfaisant. Sur les autres plans, rien de positif ne peut être conclu.

Malgré la déplétion assez brutale, nous n'avons constaté aucun trouble en rapport, comme cela a été signalé dans d'autres études.

N.B. : une semaine après l'arrêt du traitement, l'on a constaté une certaine reprise du poids et la réapparition d'une lame d'ascite allant en augmentant.

TROISIEME OBSERVATION

Monsieur B... Henri, soixante-neuf ans, retraité de la S.N.C.F., présente une ascite qui semble être bien supportée malgré son abondance.

Aveu de 3 litres de vin par jour et quelques signes d'imprégnation éthylique ramènent facilement cette ascite à sa cause.

1	17-4-61	19-4-61	4-5-61
	26 g		24 g
	42 g		39 g
	68 g		63 g
	0,61		0,61
	1,44 g		1,09 g
	111		94
	60-80	58-72	65-84

Il est à sa deuxième hospitalisation (la première hospitalisation se termina par sa demande de sortie, alors que sa cirrhose n'était pas encore stabilisée).

A l'examen, sujet corpulent (106 kg).

Subictère conjonctival, langue carminée avec tendance hémorragique manifestée par l'apparition facile de zone purpurique et d'hématomes au niveau des zones cutanées traumatisées.

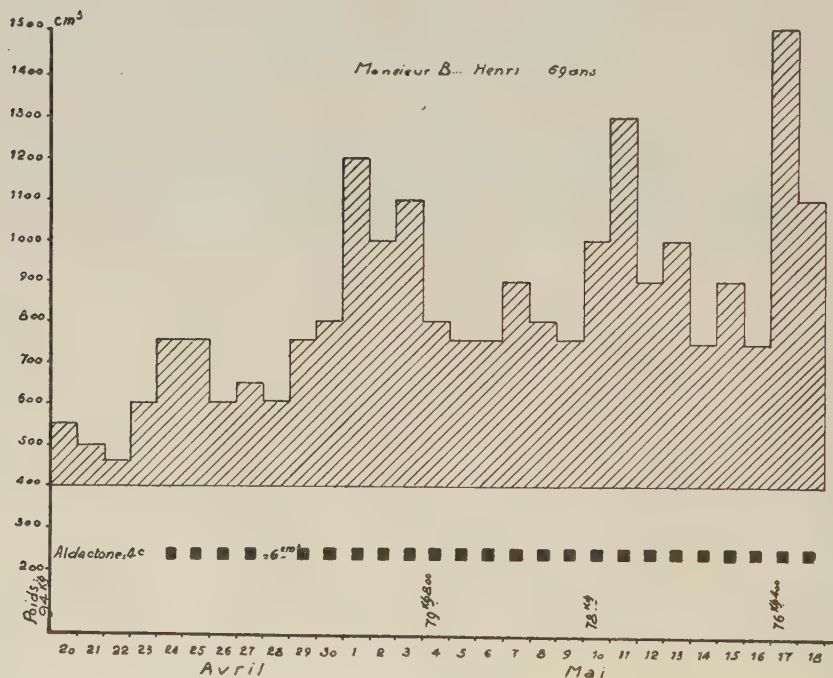
Abdomen volumineux, avec circulation collatérale développée. Omphalique fortement déplissée avec menace de rupture. Dépilation pubienne (pilosité de type féminin).

Petit foie dur donnant le signe du glaçon.

Par ailleurs, pas d'œdème aux membres inférieurs, pas de troubles nerveux, pulmonaire ou cardiaque.

Il faut noter qu'une certaine tendance à l'hyperglycémie et paradiabète est bien connue chez lui, ce qui a fait écarter jusqu'ici l'emploi de corticoïdes.

Nous avons utilisé chez lui, de façon isolée, l'aldactone, et voici le résultat.



Avant l'utilisation le 13 avril 1961, bilan hépatique :

- Cholestérol : 1,75 g.
- Thymol : 65 divisions (Meunier).
- Albumine : 30,80 g/l.
- Globuline : 37,60 g/l.
- Total : 68,40 g/l.
- Rapport : 0,81.

Electrolytes (sang) :

- K : 0,11 g/l.
- Na : 3,22 g/l.

Donc tendance primaire à l'hypokaliémie

Le 22 avril 1961 :

Rein :

- Van Slyke (pourcentage d'épuration) : 100 % (normal).
- Urée éliminée : 31,58 g/l 17,36 g/24 h.

Liquide d'ascite :

- Type transsudat.
- 9 litres.

Bilan hépatique :

- Albumine : 29,2 g/l.
- Globuline : 40 g/l.
- Total : 70 g/l.
- Rapport : 0,71.

Dans le sang :

- Na : 3,45 g.
- K : 0,20 g.

Urines :

- Na : 0,23 g/l 0,13 g/24 h
- K : 1,40 g/l 0,77 g/24 h
- Cl : 0,70 g/l 0,38 g/24 h

L'aldostérone urinaire était de 10,6 γ .

Le traitement (à raison de 4 comprimés pendant cinq jours et ensuite 6 comprimés) est alors entrepris.

Voici l'action du traitement sur la *diurèse hydrique*.

1. DIURÈSE HYDRIQUE

Une correction doit être apportée à cette courbe dans la partie située entre le 24 et 29 avril, car un suintement du liquide d'ascite par la brèche d'une rupture d'ombilic soigné s'est poursuivi pendant cette période. La diurèse hydrique quotidienne est ainsi passée de 450 à 600 cm³, puis 750 cm³. La résorption d'ascite est cliniquement franche et progressive, se poursuivant avec le traitement, donc en bonne voie.

2. POIDS

Le poids baisse parallèlement.

3. DIURÈSE ÉLECTROLYTIQUE

La diurèse électrolytique est résumée dans le tableau ci-dessous.

— Sodium : Na de 0,13 g/24 h avant le traitement est passé à 1,13 g/24 h (forte élévation urinaire six jours après le début du traitement).

Ainsi l'élimination accrue de Na est déclenchée par la prise de l'aldactone, ainsi qu'une certaine baisse de la natrémie : 3,45 g (22 avril 1961) à 3,12 g (17 mai 1961) (non classique).

Dates	22-4-61		28-4-61		5-5-61		17-5-61	
Na/1/24 h	3,45 g		3,35 g		3,33 g		3,12 g	
K/1/24 h	0,20		0,19		0,25		0,18	
Chlorures/1/24 h			6,08		6,08		6,09	
Na	0,23 g/l	0,13 g/24 h	1,74 g/l	1,13 g/24 h	2,25 g/l	1,80 g/24 h	1,12 g/l	1,17 g/24 h
K	1,40	0,77	2,30	1,49	3,05	2,44	2,30	2,41
Chlorures	0,70	0,38	1,23	0,79	3,90	3,12	2,28	2,39
Urée	31,58	17,36	36,84	23,94	28,94	23,15		

Aldactone (22-4)

	Avant		Pendant	
	13-4-61	22-4-61	5-5-61	17-5-61
Albumine	30,80 g	29 g	30,8 g	31,2 g
Globuline	37,60	40	40,8	41,2
Total :	68,40	70	71	72,4
Rapport A/G .	0,81	0,71	0,75	0,75
Cholestérol ...	1,75 g		2,28 g	2,01 g
Thymol (divi- sion Meunier).	65		91	137
V.S.	38-70		94-118	59-102

— *Potassium K* : le chiffre de 0,25 g pour la kaliémie est noté le 5 mai 1961, après le traitement, mais une baisse s'ébauche ensuite.

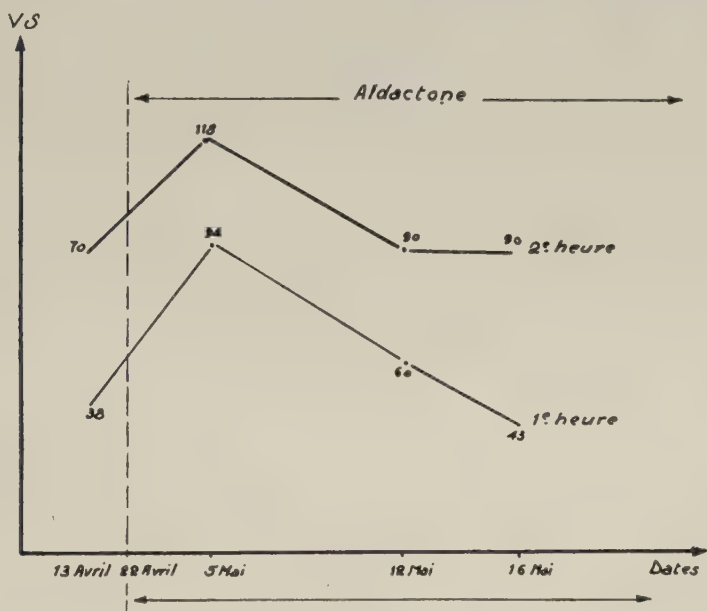
4. DOSAGE D'ALDOSTÉRONE

Le dosage d'aldostérone urinaire révèle une baisse de son taux à 3,3 γ ; il est à noter que c'est bien la première fois qu'une telle baisse est constatée.

5. SUR LE PLAN HÉPATIQUE

L'on ne peut tirer des conclusions en faveur d'une action certaine de l'aldactone sur l'état de la cellule hépatique.

Test de *thymol* et taux d'albumine sont en hausse et la V.S. baisse.



6. SUR LE PLAN RÉNAL

	Dates	Urée sanguine	Van Slyke	Pus	Albumine	Sucre
Aldactone	22-4-61		0,45 g	123 %	0	0
	28-4-61		0,57			
	5-5-61		0,46			
	12-5-61		0,60			
Arrêt	17-5-61		0,48	100 %	0	0

Donc, chiffres variables. L'aldactone semble donc n'avoir modifié en aucune façon l'état rénal.

QUATRIEME OBSERVATION

Monsieur C... Léon, soixante-quatre ans, retraité de la S.N.C.F., rentre à l'hôpital pour aggravation de sa cirrhose avec ascite.

Première hospitalisation en juin 1960 : il ressort stabilisé.

Il revient avec un tableau de cirrhose de Laënnec :

- petit foie dur, atrophique, clouté, ptosé, donnant le signe du glaçon ;
- splénomégalie ;
- circulation collatérale sus et sous-ombilicale ;
- ascite abondante.

L'œdème des membres inférieurs reste cependant discret.

L'état général, dans son ensemble, est assez altéré, l'amaigrissement est important.

Pilosité pubienne rare.

L'examen pulmonaire met en évidence, en plus de ce tableau, un petit foyer de condensation pulmonaire, basale droite (dont râles humides, submatité et opacité radiologique en sont les éléments principaux et dont l'étiologie reste à déterminer) ; absence de B.K. (mais il reste subfébrile).

Les examens para-cliniques (avant le traitement par les spirolactones), le 13 avril 1961, montrent :

En dehors d'une V.S. : 67 à la première heure et 150 à la deuxième heure.

Fer sérique : 160 γ /100 cm^3 .

Sang :

- K : 0,12 g.
- Na : 2,69 g.

Electrolytes :

- Chlorures : 5,73 g.
- Δ -cryoscopique : — 0,52.
- Δ corrigé : — 0,51.
- Pression osmotique : 275 mos M (N = 302).

Donc, diminution globale et importante du taux des électrolytes.

Urines (volume de 450 cm^3) :

- | | | |
|--------|----------|-------------|
| — Na : | 1,18 g/l | 0,53 g/24 h |
| — K : | 0,16 g/l | 0,07 g/24 h |
| — Cl : | 1,07 g/l | 0,47 g/24 h |

Il semble, d'après ces examens, que la rétention sodique soit discrète, voire nulle : 0,53 g/24 h de sodium éliminé pour un régime d'environ 0,50 g de sodium.

— R.A. : 55 volumes.

Les tests hépatiques :

- Albumine : 23,20 g/l (basse).
- Globuline : 44,80 g/l.

- Protéines totales : 68 g.
- Rapport A/G : 0,51 (basse).
- Cholestérol : 1,94 g.
- Test au thymol : 89 (divisions Meunier).

Liquide d'ascite :

- Volume : 8,5 litres.
- Type transsudat avec 15 g d'albumine par litre.

N.F.S. :

- Anémie à 2.800.000 avec 5.000 G.B.

Etat rénal :

- Urée sanguine : 0,44 g/l.
- Urée urinaire : 14,73 g/l 6,60 g/24 h.
- Van Slyke (pourcentage d'épuration) : 30 % (particulièrement basse).

Volume du sang circulant : 4,800 litres.

Aldostérone urinaire : 6,25 γ /24 h.

Quinze jours après le début du traitement par l'aldactone (27 avril 1961), alors que cliniquement il n'y avait pas de modification, les examens de laboratoire montrent :

- V.S. : 70 - 166.
- Urée sanguine : 0,56 g, à peine augmentée.
- Urée urinaire : 11,56 g/l et 9,24 g/24 h.

Hématocrite à 22 (hémodilution) pour 3 millions de G.R.

Bilan électrolytique :

Sang :

- Na : 2,53 g.
- K : 0,15 g.
- Chlorures : 6,20 g.

Urines :

- Na : 2,25 g/l 1,80 g/24 h
- K : 0,84 g/l 0,67 g/24 h
- Chlorures : 2,47 g/l 1,98 g/24 h

Bilan hépatique :

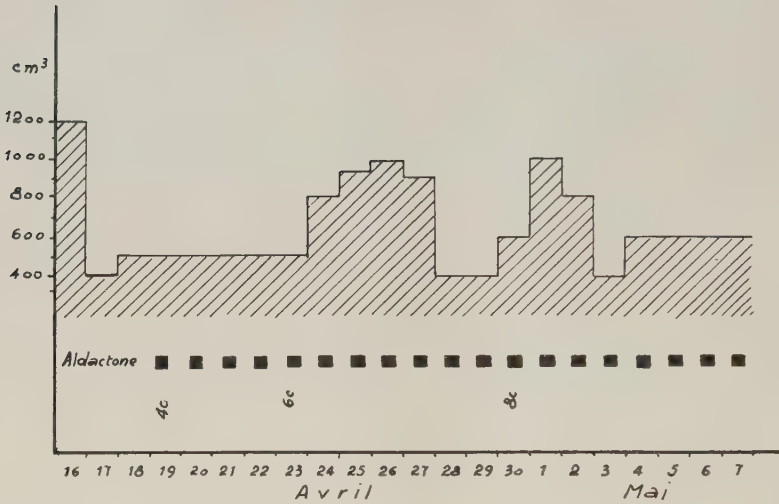
- Cholestérol : 1,64 g.
- Thymol : 98 divisions Meunier.
- Albumine : 29,6 g/l.
- Globuline : 58,8 g/l.
- Protides totaux : 88 g/l.
- Rapport : 0,50.

Mais un volume théorique d'ascite : 3,30 litres.

Ainsi à la suite du traitement par l'aldactone seul, voici donc, schématiquement, ce qui a été constaté :

1. LA DIURÈSE HYDRIQUE

Monsieur Ch... Léon 64ans



Peu ou pas de modification.

Alors que le volume théorique de l'ascite est passé de 8,500 litres avant le traitement à 3,300 litres après trois semaines de traitement.

2. LA DIURÈSE ÉLECTROLYTIQUE — TAUX DES ÉLECTROLYTES SANGUINS

17-4-61 (et 19-4-61)			27-4-61		5-5-61		
SANG			Aldactone (19-4-61)				
Na	2,64 g	↘ 2,53 g		2,95 g			
K	0,12	↗ 0,15		0,18			
Chlorures	5,73	↗ 6,20 g		6,20			
Δ-cryoscopique	0,52 = 275,4 mes. M.			— 0,55			
URINES				Par litre	24 h	Par litre	24 h
Na	1,18 g	0,53 g	↗ 2,18 g	1,80 g	↘ 1,72 g	1,03 g	
K	0,16	0,07	↗ 0,84	0,67	↗ 1,08	0,65	
Chlorures	1,06	0,47	↗ 2,48	1,98	↗ 2,84	1,70	
Urée	1,73	6,60	↗ 1,56	9,24	↘ 8,42	5,05	

Elimination accrue de Na passant de 0,53 g/24 h à 1,80 g/24 h (27 avril 1961) et 1,03 g (5 mai 1961) avec baisse de la natrémie variable :

- La kaliémie passe à 0,12 g, à 0,15 g, puis 0,20 g.
- Le Δ -cryoscopique semblait, le 5 mai 1961, amélioré.

3. VOLUME CIRCULANT

- 5,500 litres le 17 avril 1961.
- 4,880 litres trois semaines après, donc diminution.

4. HÉMATOCRITE

En baisse : 22 - 15.
Hémodilution avec anémie importante : 2.800.000.

5. DOSAGE D'ALDOSTÉRONE

Le dosage d'aldostérone urinaire accuse une certaine hausse à 7,5 γ /24 h.

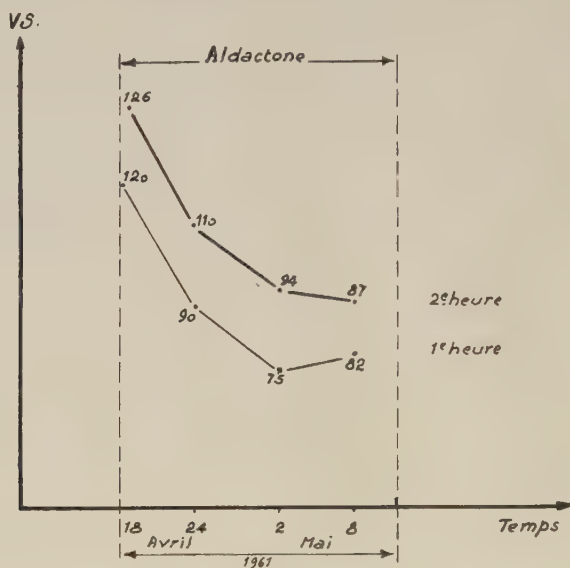
6. SUR LE PLAN HÉPATIQUE

Dates	13-4-61	18-4-61	24-4-61	2-5-61	8-5-61
Albumine	23,20 g	Aldostérone		29,6 g	
Globuline	44,80			58	
Total	68			88	
S.A./S.G.	0,51			0,50	
Cholestérol	1,94 g			1,64 g	
Thymol	89			98	
V.S.		120-126	90-110	75-94	84-87

Il faut noter :

- montée de l'albumine ;
- baisse du cholestérol ;
- test au thymol et globuline en hausse ;

— et V.S. selon les modifications suivantes :



7. SUR LE PLAN RÉNAL

Dates	Urée	Van Slyke
17-4-61	0,44 g	30 % ← 19 Aldactone
21-4-61	0,52	
24-4-61	0,46	
27-4-61	0,56	
5-5-61	0,62	
13-5-61	1,26	

Il y a-t-il eu une influence néfaste sur l'état fonctionnel rénal ? Le problème est soulevé, et dans une publication future un essai d'explication sera proposé. Remarquons cependant que le Van Slyke était dès le départ très bas.

N.B. : on pourrait nous reprocher que l'indication des spirolactoses n'avait pas été posée judicieusement. En effet, l'élimination du NaCl (avant le traitement) n'était que de 0,53 g pour un régime « sans sel » (0,50 g/24 h) et aldostérone éliminée en vingt-quatre heures : 6,25 γ seulement.

Mais cela peut-il expliquer à lui seul l'échec des spirolactones ?

Et l'importance des « facteurs de production » (hypoprotéïnémie, hypertension portale) peuvent-ils à eux seuls expliquer l'existence de l'ascite ? (éternel problème).

CINQUIEME OBSERVATION

Monsieur B... Pierre, soixante-sept ans, retraité de la S.N.C.F., entre dans le service pour aggravation de son insuffisance cardiaque globale traitée depuis dix ans par les tonicardiaques courants et depuis six mois par de l'acétazolamide qui, depuis quelques mois, ne produit aucun effet sur sa diurèse.

La rétention hydrosaline allant en s'aggravant, les signes fonctionnels, la dyspnée en particulier, deviennent insupportables, l'impotence est grande. Il est confiné au lit en position demi-assise.

L'œdème est généralisé : membres inférieurs cylindriques, énormes, bourses et organes génitaux fortement œdématiés, abdomen distendu par l'ascite, paroi œdématiée.

Aux poumons, des râles aux deux bases sont témoins d'un œdème subaigu.

Une cyanose marquée de la face et un subictère conjonctival sont notés.

L'examen cardio-vasculaire met en évidence des bruits très assourdis, avec extra-systoles fréquentes. T.A. : 16-9. Pouls : 110.

Une hépatomégalie douloureuse est perçue à travers la paroi œdématiée de l'abdomen.

Pas de circulation collatérale.

L'oligurie est à 250 cm³/g.

E.C.G. : fibrillation auriculaire ; A QRS : — 30° avec extra-systoles nombreuses et polymorphes.

Le 17 avril 1961, avant l'adjonction d'aldactone à son traitement tonicardiaque de base, les examens para-cliniques indiquent :

Electrolytes :

Sang :

— Na : 3 g.

— K : 0,29 g.

— Chlorures : 5,96 g.

Δ -cryoscopique : 0,58.

Urines :

— Na : 0,85 g/l 0,22 g/24 h

— K : 0,21 g/l 0,05 g/24 h

— Chlore : 0,87 g/l 0,21 g/24 h

Rétention hydrosaline : discrète.

Réserve alcaline : 60 volumes 100 cm³.

Crase sanguine. Taux de prothrombine : 70 %.

— Cholestérol : 1,14 g.

— Thymol : 93 divisions Meunier.

— Albumine : 44 g/l.

- Globuline : 32,8 g/l.
- Total : 77,2 g/l.
- Rapport A/G = 1,35.

N.F.S. : R.A.S.

Etat rénal :

- Albumine : 1,60 g/l Glucose : 0.
- Sédiment urinaire : cylindres hyalins.
- pH : acide.
- Urée sanguine : 0,44 g.
- Urée urinaire : 23,67 g/l 5,91 g/24 h.
- L'ascite n'est que de 2,800 litres.
- Aldostéronurie : 24 γ /24 heures (80 γ /l).

Le traitement par 4 comprimés d'aldactone est alors entrepris (20 avril 1961).

Le 28 avril 1961, les résultats des examens para-cliniques sont les suivants :

Electrolytes :

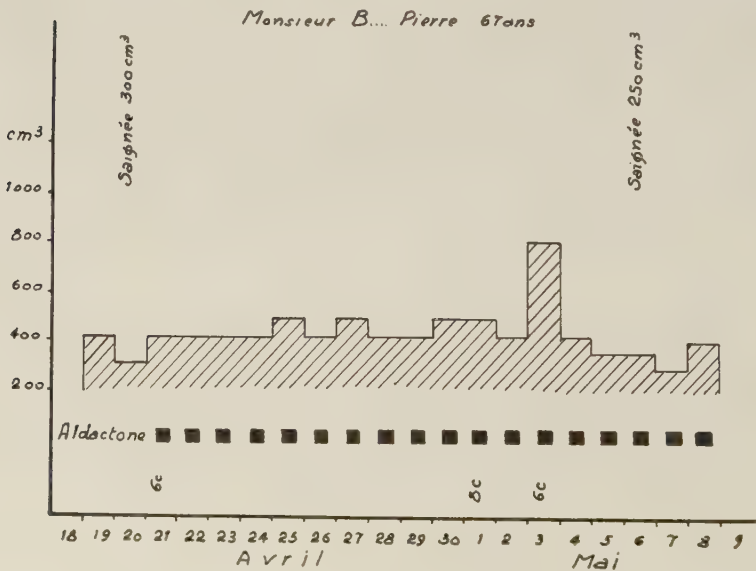
Sang :

- Na : 2,80 g/l.
- K : 0,20 g/l.
- Chlorures : 5,85 g/l.

Dans les urines :

- Na : 0,69 g/l 0,44 g/24 h
- K : 1,46 g/l 0,87 g/24 h
- Chlore : 0,70 g/l 0,42 g/24 h
- Urines : 23,68 g/l 14,20 g/24 h

L'hématocrite est à 40 %.



N.B. : Le traitement suivi en dehors de l'aldactone est :

- digitaline, camphophilline ;
- pénicilline-retard, héparine ;
- dérivés corticoïdes.

Deux crises de dyspnée paroxystiques sanctionnées de saignées ont émaillé cette évolution.

1. DIURÈSE HYDRIQUE

Ainsi, au point de vue de la diurèse hydrique, aucune modification sensible n'est à relever.

Cependant, cliniquement, on assistait à une certaine fonte des œdèmes des membres inférieurs, alors que le volume théorique de l'ascite va même en s'accroissant de 1 litre en trois semaines (vingt jours).

2. DIURÈSE SODIQUE — TAUX DES ÉLECTROLYTES SANGUINS

Tableau des valeurs

	17-4-61		28-4-61		5-5-61	
SANG						
Na	3 g		↘ 2,80 g		↗ 3,15 g	
K	0,29		0,20		↗ 0,21	
Chlore	5,96		↘ 5,85		5,85	
Δ-cryosc. ..	— 0,58				— 0,58	
	Par litre	24 h	Par litre	24 h	Par litre	24 h
URINE						
Na	0,85 g	0,22 g	0,69 g	↗ 0,44 g	↗ 0,76 g	↗ 0,30 g
K	0,21	0,05	↗ 1,46	↗ 0,87	↗ 3,16	↗ 1,26
Chlore	0,87	0,21	↘ 0,70	↗ 0,42	↗ 2,30	0,92
Urée	23,67	5,91	23,68	↗ 14,20	23,14	9,25

— La baisse de natrémie (temporaire) correspond à une hausse de l'élimination sodique (temporaire également) de 0,22 à 0,44 g/24 h.

— La pression osmotique du sérum n'avait pas varié vingt jours après le début du traitement.

3. RÉSERVE ALCALINE

La réserve alcaline en hausse de 60 volumes → 73 volumes (alcalose gazeuse).

Hématocrite en baisse : 40 → 37 → 35.

4. VALEUR D'ALDOSTÉRONE

La valeur d'aldostérone urinaire après le traitement reste aussi élevée : 21 γ par vingt-quatre heures.

5. SUR LE PLAN RÉNAL

Rien à signaler ; aucune conclusion.

<i>Dates</i>	<i>Urée sanguine</i>	<i>Urée urinaire</i>
19-4-61	0,44 g	1,60 g
27-4-61	0,46	
5-5-61	0,35	
13-5-61	0,50	traces

Ainsi, malgré une certaine fonte des œdèmes des membres inférieurs, l'insensibilité de ce cas à l'aldactone semble probante. Malgré l'augmentation de l'élimination sodée. Comment l'expliquer ?

Par une aldostéronémie trop élevée ? (ici le plus fort chiffre obtenu parmi les différents cas). L'aldostérone n'aurait-il pas pu neutraliser l'effet rénal de l'aldostérone. Insistons sur le fait que nous sommes montés à 8 comprimés d'aldactone sans plus de résultat.

Remarquons enfin pour terminer, qu'ici encore les *facteurs d'obtention* des œdèmes (à opposer aux facteurs d'entretien) étaient très importants et que l'état général du sujet n'était pas brillant.

CONCLUSION

A. — Ainsi, sur nos 5 sujets traités :

1° *Action très nette dans un cas (obs. n° II)*. Diurèse très accusée avec bilan sodique négatif et assèchement rapide.

2° *Action nette dans deux autres cas (obs. n°s I et III)*.

3° *Action discutable dans un cas (obs. n° IV)*.

Là, l'action sur le volume d'ascite semble nette, mais les troubles rénaux et hépatiques sont allés en s'aggravant sans qu'on puisse incriminer l'aldactone de façon catégorique dans la genèse de ces troubles.

4° Un cas d'action extrêmement discrète, voire nulle, chez notre cardiaque très décompensé.

Il est à remarquer que là où l'aldactone s'est révélé inefficace, l'on avait affaire, dans les deux cas, à des personnes particulièrement touchées par leur mal (et pourtant chez ces deux sujets le taux d'aldostérone urinaire était assez fort). Ce qui nous amène à penser que s'il y a un rapport entre la gravité de l'atteinte de l'organe en cause (foie, cœur, etc.) et l'effet thérapeutiques des spiro lactones, c'est dans l'importance des facteurs premiers de production d'œdème (hypoprotéïnémie des cirrhoses...) qu'il faut rechercher la cause d'un échec thérapeutique.

Si nous neutralisons les effets du « facteur d'entretien » qui est l'aldostérone, nous n'avons pas pour autant supprimé l'insuffisance hépatique ou l'insuffisance cardiaque primaire, responsables directes de l'existence des facteurs de production d'œdème.

Nos succès thérapeutiques ont été obtenus chez des cirrhoses à atteinte hépatique de moyenne importance, mais avec rétention hydrique importante.

B. — L'action des spiro lactones s'exerce sur l'élimination hydrosodique et négativement sur l'élimination potassique, ainsi sur le plan de la *fuite potassique* si fréquente dans la majorité des diurétiques modernes (sulfamides, corticoïdes, mercuriels), nous pouvons être

rassurés, car il n'y a pas de fuite potassique avec les spirolactones. Nous avons pu même assister non seulement à un rétablissement de la tendance à l'hypokaliémie chez certains de nos malades, même une hyperkaliémie discrète (sans adjonction bien entendu de potassium au traitement) (voir *obs. n^{os} I, II et III*).

C. — Il faut de même noter que chaque fois que l'aldactone s'est révélé actif, *il a conservé son potentiel d'action tout le long du traitement*, c'est-à-dire que nous n'avons jamais constaté un épuisement de son effet diurétique, mieux encore, nous avons même assisté à une poursuite de l'effet thérapeutique plusieurs jours après l'arrêt du produit (jusqu'à six jours dans l'observation n^o II).

D. — Par ailleurs, les spirolactones n'ont aucune action directe sur les « facteurs premiers de la production » d'œdème. C'est ainsi que *l'aldactone n'influence pas l'évolution du syndrome d'hépatite parenchymateuse* des cirrhoses alcooliques qui semblent, dans nos observations, *évoluer pour leur propre compte*, malgré ce moyen thérapeutique appartenant apparemment au groupe des « stéroïdes ». Ce qui nous amène à avancer que l'aldactone n'a aucune propriété des cortico-stéroïdes (anti-inflammatoire dans notre cas).

E. — La reprise du poids allant de pair avec la réapparition du liquide d'ascite et des œdèmes après l'arrêt du traitement (sensible environ une semaine après), soulève le problème d'un traitement de fond continu par un ou deux comprimés d'aldactone en deux ou trois prises par semaine.

Les spirolactones n'étant que les simples antagonistes de l'aldostérone : leur action diurétique cesse avec l'arrêt de leurs prises.

F. — Pour nous résumer, il nous semble donc que les spirolactones ont une place de choix dans la gamme des thérapeutiques contre la rétention hydro-sodique rebelle, surtout chez les sujets fragiles, tels que les cirrhotiques, et que, jouissant d'une assez grande innocuité, ils peuvent être prescrits largement, associés ou non à d'autres diurétiques classiques.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse
MOUQUIN

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSONAC (H.), MC CALLY (M.) et FARRELL (G.). — *Endocrinology*, 1959.
- BARTTER (F.C.), MILLS (I.H.) et GANN (D.S.). — *J. Clin. Invest.*, 1960.
- BARTTER (F.C.). — In: Symposium on Salt and Water Metab. (New York, 1959.)
- CATTAN (R.) et VÉSIN (P.). — Les indications des nouveaux diurétiques dans les œdèmes cirrhotiques. (*Revue du Prat.*, 11 mars 1960, p. 817.)
- Traitement de 30 cas de cirrhose ascitique par les spiro lactones. Etudes cliniques et biologiques. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, octobre 1960.)
 - Les indications respectives des corticoïdes de l'hydrochlorthiazide et des spiro lactones dans les œdèmes cirrhotiques. (*Congrès des Médecins de Langue Française*, Lausanne, 1959.)
 - *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1955.
- CATTAN (R.), VÉSIN, BLAUPIN, JULIEN (C.), GIBOUDAU et RENAULT. — Traitement des œdèmes réfractaires purs. Les spiro lactones. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 octobre 1959.)
- COPPAGE (W.S. Jr), ISLAND (D.), SMITH (M.) et LIDDLE (G.W.). — *J. Clin. Invest.*, 1959.
- CRUZ (J.F.), CASPER (A.G.T.) et BARTTER (F.C.). — *Proc. 42 Meeting Endocrine Society*, Miami, 1960.
- DAVIS (J.O.), CARPENTER (C.C.Y.), AYERS (C.R.) et BAHN (R.C.). — *Abstracts 42nd Meeting Endocrine Society*, Miami, 1960.
- DEUTON (D.A.), GODING (J.R.) et WRIGHT (R.D.). — *Brit. Med. J.*, 1959.
- DOURY (P.) et BEN ZENOUI (A.). — 1960.
- DULAC (Médecin Lieutenant-Colonel J.F.). — 1960.
- DEANE (H.W.) et GREEP (R.O.). — *Amer. J. Anat.*, 1946.
- FARRELL (G.L.), FLEMING (R.B.), RAUSCHKOLB (E.W.), YATSU (F.M.), MAC CALLY (M.) et ANDERSON (C.H.). — *Endocrinology*, 1958.
- FARRELL (G.). — *Recent Progr. Hormone Res.*, 1959.
- *Endocrinology*, 1959.
 - *Acta Endocr. (Kbh)*, 1960.
 - *Fed. Proc.*, 1960.

- FLEMING (R.) et FARRELL (G.). — *Endocrinology*, 1956.
- GANN (D.S.), MILLS (I.H.) et BARTTER (F.C.). — *Fed. Proc.*, 1960.
- GIROUD (C.J.P.), SAFFREN (M.), SCHALLY (A.V.), STACHENKO (I.) et VERMING. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, N.Y., 1956.
- JAYLE et SCHAPIRA. — Chimie physiologique et séméiologique.
- KOKOT (F.) et VEYRAT (A.). — A paraître.
- LAKEN (B.) et RALLI (E.P.). — *Fed. Proc.*, 1959.
- LARAGH (J.H.). — *J. Amer. Med. Ass.*, 1960.
- LIDDLE (G.W.), DUCAN (L.E.) et BARTTER (F.C.). — *Amer. J. Med.*, 1956.
- MACH et VEYRAT (Genève). — Les effets secondaires indésirables des nouveaux diurétiques.
- MULLER (A.F.), MANNING (L.L.) et RIONDEL (A.M.). — *Helvetica Medica Acta*, 1959.
- MULLER (A.F.), MANNING (L.L.) et RIONOK (A.M.). — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1956.
- MILLS (I.M.), CASPER (A.G.T.) et BARTTER (F.C.). — *Science*, 1958.
- MULROW (P.J.), SHMAGRANOFF (G.L.), LIEBERMAN (H.H.), SLADE (C.D.) et LIET-SCHER (J.A.). — *J. R. Endocrinology*, 1959.
- MULLER (A.F.), RIONDEL (A.M.) et MANNING (E.L.). — *Lancet*, 1956.
- NEWMAN (A.E.), REDGATE (E.S.) et FARRELL (G.). — *Lancet*, 1958.
— *Endocrinology*, 1958.
— *Fed. Proc.*, 1959.
- ORTI (E.), RALLI (E.P.), LAKEN (B.) et DUMM (M.E.). — *Amer. J. Physiol.*, 1957.
- OUGIER (Médecin Commandant). — 1960.
- RALLI (E.P.), ORTI (E.), DUMM (M.E.) et LAKEN (B.). — *Amer. J. Physiol.*, 1957.
- ROSS (E.J.), VAN'T HOFF (W.), CRABBE (J.) et THORN (G.W.). — *Amer. J. Physiol.*, 1960.
- ROSS (E.J.), MC LEAN (E.K.) et MILLER (G.R.). — *Nature*, London, 1960.
- REHBERG (P.B.). — *Biochem.*, 1926.
- RICHARDS (A.N.), BOTT (P.A.) et WESTFALL (B.B.). — *Am. J. Physiol.*, 1938.
- SHALDON (S.), MC LAREN (J.R.) et SHERLOCK (S.). — *Lancet*, 1960.
- STACHENKO (J.) et GIROUD (C.J.J.). — *Endocrinology*, 1959.
- TOUSSAINT (Ch.), TERLERMAN (M.) et VEREERSTRAETEN (P.). — *Experientia*, 1959.

- VAUDER (A.S.), MALVIN (R.L.), WILDE (W.S.) et SULLIVAN (L.P.). — *Am. J. Physiol.*, 1958.
- VAUDERVEIKEN (F.), GUÉRITTE (G.), MYTTENAERE (M. DE) et LAMBERT (P.). — *J. d'Urol. Méd. et Chir.*, 1958.
- VEYRAT (R.), ARNOLD (E.F.) et DUCKERT (A.). — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1959.
- VEYRAT (R.), ENGEL (E.), DUCOMMUN (P.) et MULLER (A.F.). — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1960.
- VEYRAT (R.), MULLER (A.F.), DUCKERT (A.) et RIONDEL (A.M.). — *Helvetica Medica Acta*, 1959.
- VEYRAT (R.). — *J. Urol.* (à paraître).
- WEIL (B.). — 1960.
- WALKEN (A.M.), BOTT (P.A.), OLIVIER (J.) et MC DOWELL (M.C.). — *Am. Physiol.*, 1941.
- WESSON (L.C.) et PAULER (D.P.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. A. Med.*, 1954.
- YANKOPOULOS (N.A.), DAVIS (J.O.), KLIMAN (B.) et PETERSON (R.E.). — *J. Clin. Invest.*, 1959.

